J South Med Univ, 2016, 36(11): 1555-1560 doi 10.3969/j.issn.1673-4254.2016.11.19

临床研究

健康成年人血肌酐参考值的地理环境分布

韦德智[1],葛 淼[1],王聪霞[2],林倩怡[1],李孟姣[1],李 鹏[1]
[1]陕西师范大学旅游与环境学院健康地理研究所,陕西 西安 710119;[2]西安交通大学医学院,陕西 西安 710061

摘要:目的 探讨健康成年人血肌酐(Scr)参考值与地理因素之间的关系,为制定不同地域的Scr参考值标准提供科学依据。**方法** 搜集23个省、4个直辖市、5个自治区的347所医疗机构测定的29697例健康成年人Scr参考值,选取23项地理数据与Scr参考值进行相关分析,确定与Scr参考值显著相关的地理因素,通过主成分分析和岭回归分析分别建模,并对比实测值与预测值的拟合度并选取最优预测模型,最后利用克里金插值法构建中国健康成年人Scr参考值空间分布图。**结果** 健康成年人Scr参考值与纬度、年日照时数、年平均气温、年平均相对湿度、年降水量、气温年较差、表土(粉土)阳离子交换量等7项地理因素指标存在显著关系,参考值的分布趋势为南部较高,北部较低,随纬度呈较有规律的变化。**结论** 若得知某一地区的地理因素数据便可以进行健康成年人Scr参考值的预测,将地理因素纳入医学分析有助于因地制宜确定不同地区的医学参考值、提高临床诊断的准确性。
关键词:肌酐;地理因素;主成分分析;岭回归分析

Geographical distribution of the Serum creatinine reference values of healthy adults

WEI Dezhi[1], GE Miao[1], WANG Congxia[2], LIN Qianyi[1], LI Mengjiao[1], LI Peng[1]
[1]Institute of Health Geography, College of Tourism and Environment, Shaanxi Normal University, Xi'an 710119, China; [2]Xi'an Jiaotong University College of Medicine, Xi'an 710061, China

Abstract: Objective To explore the relationship between serum creatinine (Scr) reference values in healthy adults and geographic factors and provide evidence for establishing Scr reference values in different regions. **Methods** We collected 29 697 Scr reference values from healthy adults measured by 347 medical facilities from 23 provinces, 4 municipalities and 5 autonomous regions. We chose 23 geographical factors and analyzed their correlation with Scr reference values to identify the factors correlated significantly with Scr reference values. According to the Principal component analysis and Ridge regression analysis, two predictive models were constructed and the optimal model was chosen after comparison of the two model's fitting degree of predicted results and measured results. The distribution map of Scr reference values was drawn using the Kriging interpolation method. **Results** Seven geographic factors, including latitude, annual sunshine duration, annual average temperature, annual average relative humidity, annual precipitation, annual temperature range and topsoil (silt) cation exchange capacity were found to correlate significantly with Scr reference values. The overall distribution of Scr reference values featured a pattern that the values were high in the south and low in the north, varying consistently with the latitude change. **Conclusion** The data of the geographic factors in a given region allows the prediction of the Scr values in healthy adults. Analysis of these geographical factors can facilitate the determination of the reference values specific to a region to improve the accuracy for clinical diagnoses.
Key words: serum creatinine; geographical factors; principal component analysis; Ridge regression analysis

肌酐是肌肉组织中肌酸和磷酸肌酸的代谢产物,一般情况下,人体内所形成的肌酐是相对恒定的。血肌酐(Scr)是目前健康体检的必检项目也是临床上最广泛应用于肾脏功能评估的血清标志物之一,它在肾脏疾病的诊断、肾移植排斥反应检查以及用作化疗药物肾脏损伤的早期指征判断等方面起着重要的指示作用[1-3]。

据统计,健康成年人Scr参考值的使用较为笼统,在不同地域内盲目使用相同的健康成人Scr参考值,缺乏不同地域的健康成年人Scr参考值标准,严重影响了临床诊断的准确性。此外,健康成年人Scr参考值与地理因素的关系尚未被揭示。为探讨健康成年人参考值与地理因素之间的关系,并为制定Scr参考值提供科学的参考依据,本文运用岭回归分析

收稿日期:2016-06-03
基金项目:国家自然科学基金(40971060);陕西师范大学研究生创新基金(2016CSY012)
Supported by National Natural Science Foundation of China (40971060).
作者简介:韦德智,在读硕士研究生,E-mail: hoohooxin@126.com
通信作者:葛 淼,博士生导师,E-mail: gemiao@snnu.edu.cn.

和主成分分析法研究了中国各地区健康成年人Scr参考值和区域地理因素的关系，根据二者关系得出了两个不同的预测模型，通过对比并选出了一个最优预测模型。

1 资料和方法

1.1 地理环境指标

本文选取4类与人体健康有密切关系的自然地理环境指标：地理位置指标、地势指标、气候指标和土壤指标，前两者数据资料来自国家测绘局数据中心共享资料、后两者数据资料来源分别为中国气象数据共享服务网和世界土壤数据库。地理位置指标主要包括：X_1纬度(°)、X_2经度(°)，地势指标为X_3海拔(m)；气候指标包括：X_4年日照时数(h)、X_5年平均气温(℃)、X_6年平均相对湿度(%)、X_7年降水量(mm)、X_8气温年较差(℃)、X_9年平均风速(m/s)；土壤指标包括：X_{10}表土砂砾百分率(%)、X_{11}表土粉粒百分率(%)、X_{12}表土黏粒百分率(%)、X_{13}表土参考容量(kg/dm^3)、X_{14}表土容重(kg/dm^3)、X_{15}表土石砾含量(% vol.)、X_{16}表土有机质含量(% wt.)、X_{17}表土PH值、X_{18}表土(粘土)阳离子交换量(cmol/kg)、X_{19}表土(粉土)阳离子交换量(cmol/kg)、X_{20}表土基本饱和度(%)、X_{21}表土总可交换量(cmol/kg)、X_{22}表土碱度(cmol/kg)、X_{23}表土盐分(dS/m)[4-5]。本文运用数据库的指标，根据样本点地区名称，将地理指标与样本点进行匹配，为进一步数据分析做好准备。

1.2 Scr参考值资料

通过检索中国期刊网全文数据库、中国科学引文数据库、万方全文期刊数据库、维普期刊中文科技数据库等相关网络数据库，获取了中国347个省、市、县级医疗单位和有关科研机构测定的29697例健康成年人Scr参考值(μmol/L)。年龄范围18~88岁，分布在中国23个省、4个直辖市、5个自治区，缺乏香港、澳门、台湾地区的资料，东部平原的资料多于西部高原地区(图1)。

选取的Scr实测数据均来自健康人群。排除标准：患者心肝肾等主要脏器功能障碍、患者酮症酸中毒、患有糖尿病相关急性并发症、6个月内有创伤、进行手术者、患有严重(急、慢性)感染、服用肾功能损伤药物、原发性高血压等。参考文献[7-13]，用肌氨酸氧化酶法和苦味酸法进行分析，测定仪器主要为奥林巴斯全自动生化分析仪。

1.3 空间自相关分析

通过对所获得数据进行全局空间自相关分析，可以确定数据样本在研究区域内的分布规律。

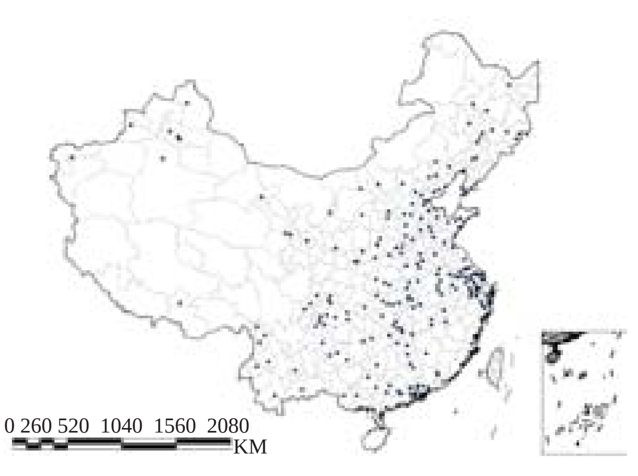


图1 健康成年人Scr参考值样本点分布图

Fig.1 Sample distribution map of Scr reference values in healthy adults.

1.4 相关分析

为探索健康成年人血肌酐参考值与所选取的地理环境指标是否存在依存关系，对医学指标与地理指标进行多变量相关分析。

1.5 主成分分析

本文选用主成分分析法对各地理因素进行分析，具体方法参见文献[13-15]。

1.6 岭回归分析

运用该方法[16]对我国健康成年人Scr参考值与地理因素进行拟合可以避免因共线性而导致模型失效的情况发生。

1.7 配对样本*T*检验

根据文献[17]。对各预测模型预测值与实测值进行配对样本T检验以确定拟合程度最优的模型。

1.8 空间趋势分布图绘制

利用最优模型预测出全国2322个市县地区的健康人Scr参考值，应用GIS软件进行克里金插值[18]，拟合出中国健康人Scr参考值的空间趋势分布图。

2 结果

2.1 健康成年人Scr参考值的空间自相关分析

运用ArcGIS 10.2软件对数据进行空间自相关分析，全局Moran指数的计算结果P值为0.000，在0.01的置信水平下，标准化统计量Z=34.3613，这说明健康成年人Scr参考值空间相关性显著，其在空间上的分布不是随机的。

2.2 健康成年人Scr参考值与地理因素的相关分析

运用*SPSS* 22.0软件，以健康成年人Scr参考值作为因变量，23项地理因素数据作为自变量进行相关分析，可以得到健康成年人Scr参考值与各项地理因素之间的单相关系数r和P(表1)。从表1的单相关系数可以看

出，选取的23项地理因素指标中，有7个地理因素与健康成年人Scr参考值具有相关性，分别是：纬度、年日照时数、年平均气温、年平均相对湿度、年降水量、气温年较差、表土（粉土）阳离子交换量。

表1 健康成年人Scr参考值与地理因素的相关性

Tab.1 Correlation between Scr reference values in healthy adults and geographic factors

Geographic index	*r*	*P*
Latitude (X_1)	-0.180	0.000
Longitude (X_2)	-0.010	0.846
Altitude (X_3)	-0.021	0.677
Annual sunshine duration (X_4)	-0.125	0.014
Annual average temperature (X_5)	0.170	0.001
Annual average relative humidity (X_6)	0.139	0.006
Annual precipitation (X_7)	0.142	0.005
Annual temperature range (X_8)	-0.154	0.002
Annual average wind speed (X_9)	-0.021	0.679
Percentage of topsoil gravel (X_{10})	-0.014	0.779
Percentage of topsoil silt (X_{11})	-0.030	0.555
Percentage of topsoil clay (X_{12})	0.015	0.768
Topsoil reference capacity (X_{13})	0.012	0.810
Topsoil capacity (X_{14})	0.043	0.398
Topsoil gravel content (X_{15})	0.067	0.188
Topsoil organic content (X_{16})	-0.078	0.125
Topsoil PH (X_{17})	-0.009	0.859
Topsoil (clay) cation exchange capacity (X_{18})	-0.091	0.074
Topsoil (silt) cation exchange capacity (X_{19})	-0.117	0.021
Topsoil basic saturation (X_{20})	0.013	0.805
Topsoil total exchange capacity (X_{21})	-0.019	0.708
Topsoil alkalinity (X_{22})	-0.042	0.411
Topsoil salinity (X_{23})	-0.039	0.449

$P\leqslant0.01$ indicates the extremely significant correlation, and $0.01\leqslant P\leqslant0.05$ indicates very significant correlation.

2.3 健康成年人Scr参考值的主成分分析

2.3.1 因子分析适用性判断　在进行主成分分析之前，需要各变量进行因子分析。通过SPSS 22.0统计分析软件，测得7个地理因素指标的KMO适度抽样测定值为0.834，该值比较接近于1，因此比较适合做因子分析。此外，Bartlett的球度检验Sig值为0.000小于显著水平0.05，因此拒绝原假设，说明各变量之间存在相关关系，适合做因子分析。

2.3.2 提取主成分　根据主成分的统计信息中的各主成分的初始特征值、贡献率及累积贡献率，第1个主成分的贡献率为70.766%<80%；第2个主成分的特征值为0.920比较接近于1，它解释了7个原始变量总方差的13.144%。前2个特征值的累积贡献率为83.910%，因此提取前2个主成分代替的7个原始指标变量，两个主成分分别以Z_1、Z_2表示。

2.3.3 主成分回归分析　应用SPSS 22.0统计分析软件，将主成分Z_1、Z_2作为自变量，健康成年人Scr参考值作为因变量进行回归分析，得到回归方程：

$$\hat{Y}=72.00-0.02300Z_1-0.05300Z_2\pm10.49$$

将主成分Z_1、Z_2的表达式代入上述回归方程，可得到健康成年人Scr参考值与7项地理因素指标的线性回归方程：

$$\hat{Y}=72.00-0.009360X_1-0.00003000X_4+0.01231X_5-0.002690X_6+0.003070X_7-0.01215X_8-0.05403X_{19}\pm10.49$$

其中,$\hat{Y}$是健康成年人Scr参考值;10.49是剩余标准差的值。

2.4 基于岭回归的健康成年人Scr参考值分析

以健康成年人Scr参考值作为因变量,以7项地理因素数据作为自变量进行岭回归分析。以岭参数K为横轴,各项因素的回归系数为纵轴,建立岭迹图(图2)。

由上图可见,当K=0.3时,各因素岭迹变化趋于稳定,因此选取岭参数值为0.3。利用SAS软件进行程序编程运算得到我国健康成年人Scr参考值与七项地理因素之间的回归方程为:

$$\hat{Y}=76.35-0.1122X_1-0.0001000X_4+0.09462X_5+0.02603X_6+0.00006000X_7-0.03169X_8-0.1066X_{19}\pm 10.50$$

其中,$\hat{Y}$是健康成年人Scr参考值;10.50是剩余标准差的值。

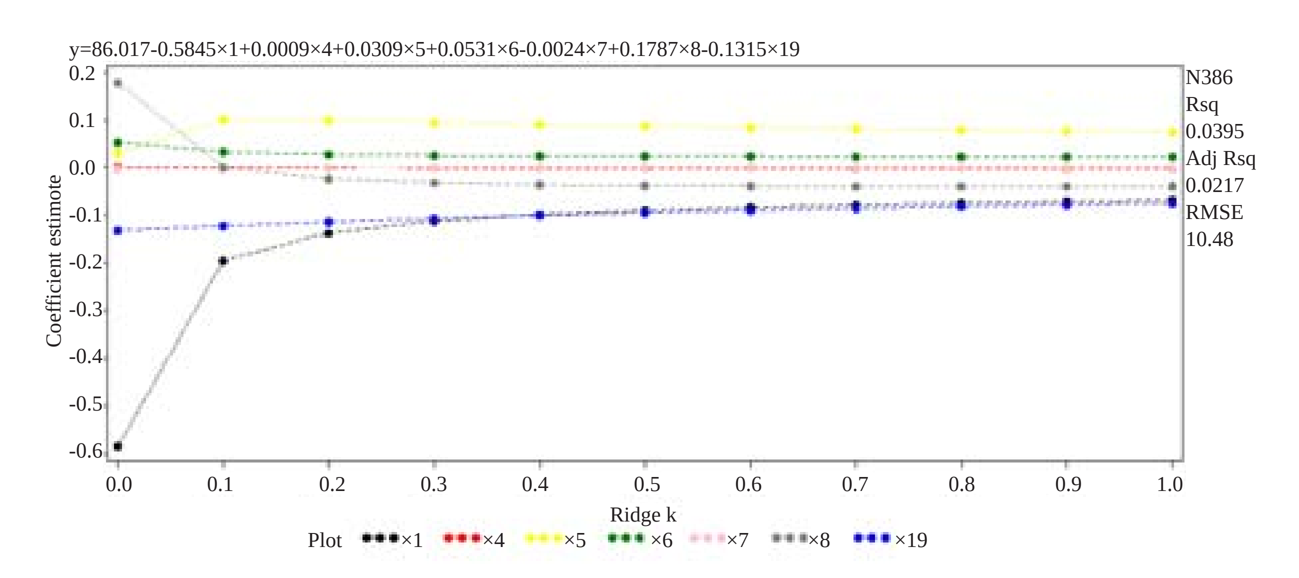


图2 岭迹图

Fig.2 Ridge trace curves.

2.5 健康成年人Scr参考值最优模型选取

运用主成分分析和岭回归分析得到的上述两个模型,预测中国不同地区健康成年人Scr参考值,并应用SPSS 22.0软件对所得到的预测值和实测值进行配对样本*T*检验,结果显示:主成分分析预测模型的*t*值为0.144,*P*值为0.885;岭回归预测模型的*t*值为0.000,*P*值为1.000。两个模型的配对样本*T*检验的显著性*P*值均大于0.05,因此可以认为预测值与实测值存在良好的一致性。而通过两模型预测结果的对比可知,岭回归模型配对样本*T*检验的*P*=1.000,其预测效果优于主成分分析预测模型。

此外,本文随机抽取若干省份的省会城市数据,将其实测值与两个模型对应的预测值进行对比,结果直观地在图3中显示:相对于主成分分析预测模型,岭回归预测模型的预测值与实测值更为接近。结合上述配对样本T检验的结果,本文选取岭回归分析模型作为健康成年人Scr参考值的最优预测模型。

2.6 健康成年人Scr参考值的地理空间分布

根据上文所选取的最优预测模型预测中国2322个市县地区的健康成年人Scr参考值,运用ArcGIS 10.2软件进行克里金插值,拟合出中国健康成年人Scr参考值的空间趋势分布图(图4)。由图4可以看出健康成年人Scr预测参考值在不同地区间的分布差异及其在全国范围内的空间分布规律。图中不同色调代表着不同范围的Scr预测参考值,色调相近说明区域间Scr参考值是相近的,反之说明区域间Scr参考值差异大。

3 讨论

根据相关分析的结果,7项地理指标与健康成年人Scr参考值具有相关性。其中纬度、年平均温度、年平均相对湿度、年降水量、气温年较差与健康成年人Scr参考值具有极显著的相关关系。经模型构建、预测及插值绘图后,中国健康成年人Scr参考值的分布趋势为南部较高,北部较低,随纬度呈较有规律的波动,东北部及西北部地区Scr参考值相对较低,西南及东南部沿海地区则较高。纬度作为最显著的相关因素,在预测图的体现也非常明显。

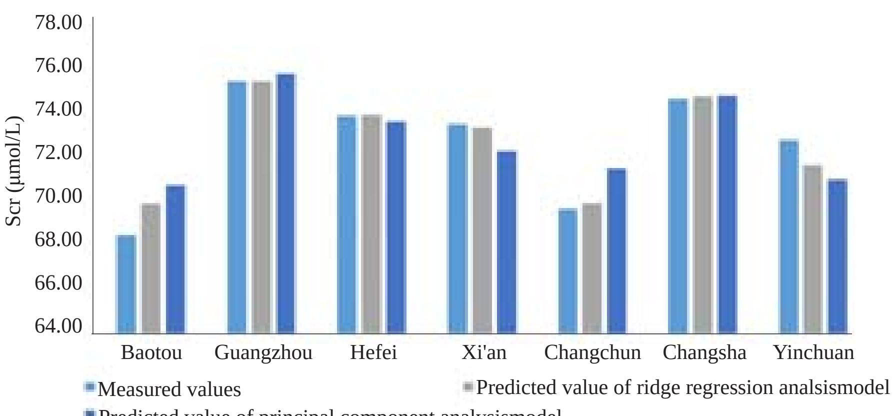


图3 Scr参考值的不同预测模型预测值与实测值对比

Fig.3 Comparison the predicted values and measured values of Scr using different models.

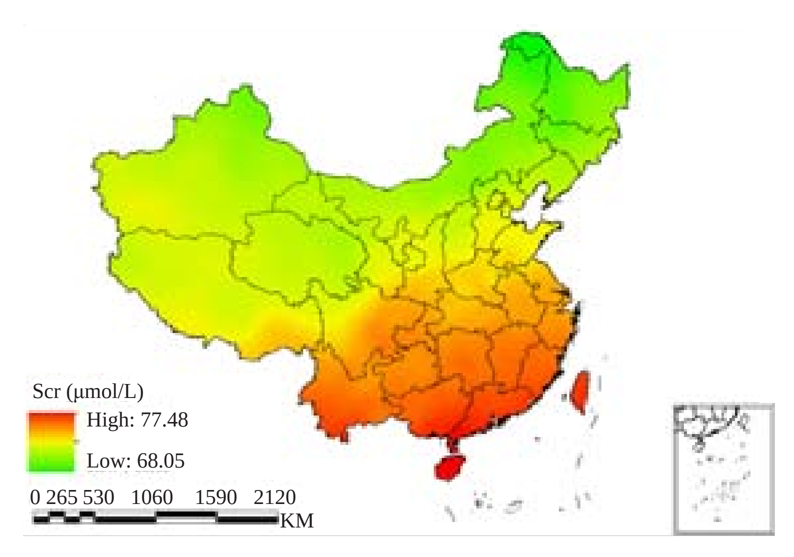


图4 健康成年人Scr参考值空间分布图

Fig.4 Distribution map of Scr reference values in healthy adults.

从7项与健康成年人Scr参考值具有相关性的地理指标不难发现，绝大部分指标为气候指标，因此气候是影响健康成年人Scr参考值的主要因素。结合我国中医理论可对气候因素影响Scr参考值的原因进行分析。我国南方地区温暖潮湿、湿热多雨，南方地区居民的外感发病中温病最为常见，病理多以湿热合化者居多，热伤气，湿阻脾，因此南方人脾虚痰湿体质较为多见，而湿热之邪易侵犯中下焦，这会引起肾功能的损害，进而会导致血肌酐的升高[19]。我国北方气候干燥、寒冷，致病以外感风寒为主，这主要侵犯上呼吸道，而对泌尿系统的影响较小。我国南方地区以亚热带、热带季风气候为主，年平均气温高、年平均相对湿度大、年降水量大，因此该地区的健康成年人Scr参考值较高，这与图4的色调反映是一致的。

纬度主要是通过影响气温条件来影响健康成年人Scr参考值的，我国自南向北，纬度逐渐增加，气温逐渐降低[20]。结合上述中医理论可得，南部地区尤其是东南部地区的健康成年人Scr参考值高于北地区，这也与图4的色调变化规律是一致的。

至于土壤环境对健康成年人Scr参考值的影响并不是直接的。通过相关分析，土壤指标中仅有表土(粉土)阳离子交换量与健康成年人Scr参考值具有相关关系，它是评价土壤肥力的重要指标。土壤主要通过食物链影响人体健康，因此该指标间接地反应了饮食差异对人体生理功能正常值的影响[21-22]。

地理环境是人类赖以生存的场所，不同地区存在着不同的气候、不同的土壤环境等，进而导致不同地区人体体质存在差异，致病因素和病机特点也不同，对人体的影响也不同，这使得人的很多生理特征也存在明显的地域性，肾功能指标也包含在内[23-25]。我国中医学思想

"三因制宜"指因时、因地、因人制宜,该思想认为,疾病的发生、发展与转归受多方面因素的影响,如时令气候、地理环境等。因此,要想取得预期的治疗效果,在治疗上须依据疾病与气候、地理、病人三者之间的关系,制定相适宜的治疗方法[26-27]。本文通过不同模型模拟出了不同地区健康成年人Scr参考值的预估值并选取了最优模型预测了中国2322个市县地区成年人Scr预估值,初步探索了健康成年人Scr参考值与地理因素之间的关系,这与"三因制宜"的思想相吻合。

目前,在医学参考值的标准制定中并没有考虑地理环境对参考值的影响,这会在一定程度上影响参考值标准制定的准确性和科学性。因此将地理因素纳入医学分析的考虑范围,能够因地制宜地分析出各地区健康人医学参考值的范围,这将对临床诊断准确性的提高起着意义深远的影响。而地理环境对Scr参考值的作用机理还有待进一步研究。

参考文献:

[1] 靳艳琴. 浅析进行血清胱抑素c和血肌酐检测在诊断肾脏损伤方面的临床价值[J]. 当代医药论丛, 2015, 13(24): 44-5.

[2] 王钢普, 李 海, 牛 虎, 等. 血清胱抑素C联合血肌酐诊断肝肾综合征的价值[J]. 中国现代普通外科进展, 2015, 18(3): 247-8, 252.

[3] Pavkov ME, Knowler WC, Hanson RL, et al. Comparison of serum cystatin C, serum creatinine, measured GFR, and estimated GFR to assess the risk of kidney failure in American indians with diabetic nephropathy[J]. Am J Kidney Dis, 2013, 62(1): 33-41.

[4] 阎崇年, 颜吉鹤, 宋俊岭, 等. 中国市县大辞典[M]. 北京: 中共中央党校出版社, 1991.

[5] 颜 宏, 沈国权, 毛耀顺, 等. 中华人民共和国气候图集[M]. 北京: 气象出版社, 2002.

[6] 罗君华. 糖尿病肾病患者血清甲状旁腺激素和骨密度检测的临床意义[J]. 宁夏医科大学学报, 2015, 37(9): 1074-7.

[7] 宋 颖. 血清胱抑素C在糖尿病肾病早期诊断中的应用价值[J]. 吉林医学, 2015, 36(2): 285-285.

[8] 张建栎, 马列婷. 血清胱抑素 C 和β2-微球蛋白联合检测对糖尿病肾病的早期诊断价值[J]. 陕西医学杂志, 2015, 44(2): 240-1.

[9] 薄 涛, 黄 华, 张保珍. 血清Cys-C、同型半胱氨酸与糖尿病肾病的相关性分析[J]. 中国当代医药, 2015, 25(15): 104-5, 108.

[10] 陈海霞, 王铁兵, 杨 邱, 等. 血清胱抑素C与血压水平的关系: 912例报告[J]. 南方医科大学学报, 2015, 35(7): 1055-8.

[11] 吴丽婷, 刘梦琼. 胱抑素C联合eGFR-MDRD诊断早期DN的研究[J]. 中国免疫学杂志, 2015, 31(10): 1394-6, 1399.

[12] 丁连花. 早期糖尿病肾病患者血清Cys-C、β2-MG、BUN、SCr临床观察与研究[J]. 山东医学高等专科学校学报, 2014, 36(1): 54-6.

[13] 葛 淼. 健康人医学参考值与地理因素关系的研究进展[J]. 国外医学: 医学地理分册, 2009, 30(2): 49-52, 92.

[14] 韩 啸. 中国成年人二尖瓣血流频谱E/A参考值与地理环境的关系[D]. 西安: 陕西师范大学, 2015.

[15] Miao G. Normal reference value of hemoglobin of older boys and geographical factors[J]. Biosci Rep, 2004, 23(5/6): 305-12.

[16] 曾 庆, 周燕荣. 岭回归分析及其在大气环境因素对人群健康影响分析中的应用[J]. 中国卫生统计, 1997(4): 25-7.

[17] Sheffield L, Whitford H, Cressie NA. Use of paired sample T-Test in the real world[J]. Practotol, 2009, 102(3): 201-5.

[18] 汤国安, 杨 昕. ArcGIS地理信息系统空间分析实验教程[M]. 北京: 科学出版社, 2006: 50-203.

[19] 游 嘉. 热环境军事作业应激负荷评价生物学标志物筛选及损伤防治研究[D]. 重庆: 第三军医大学, 2012.

[20] 刘殿元. 略论青藏高原地区人体的生理特点及适应性[J]. 青海师范学院学报: 自然科学版, 1980(1): 52.

[21] 葛 淼, 薛然尹, 何进伟, 等. 中国男性儿童呼气高峰流量参考值地理分布[J]. 地理研究, 2014, 33(3): 451-66.

[22] 王玉光. 土壤环境与人体健康[J]. 内蒙古石油化工, 2009(24): 88-9.

[23] Miao G, Zhang Y, He J, et al. Normal reference value of red blood cell count of Chinese young men and geographical factors[J]. Semin Diagn Pathol, 2009, 26(1): 53-60.

[24] 杨林生, 王五一, 谭见安, 等. 环境地理与人类健康研究成果与展望[J]. 地理研究, 2010, 29(9): 1571-83.

[25] 刘新蕾, 葛 淼, 王聪霞, 等. 地理环境对P波离散度参考值影响分析[J]. 东北师大学报: 自然科学版, 2015, 47(1): 135-40.

[26] 王欣麒, 程先宽. 浅谈《内经》中的三因制宜思想[J]. 云南中医学院学报, 2010, 33(3): 16-7.

[27] 李志更, 金香兰. 金元四大家的"三因制宜"思想举隅[J]. 北京中医药, 2009, 28(1): 25-7.

(编辑:吴锦雅)